04 Décembre 2016

Dr O. Ouanes
Service Hématologie
CHU Tizi-Ouzou

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)

I-GENERALITES

A-Définition : La LMC est une hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP) caractérisée par :

- une prolifération de la lignée granuleuse et par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise : le chromosome Philadelphie (Ph) et son équivalent moléculaire, le réarrangement BCR/ABL.
- Une évolution en trois phases : une phase chronique, une phase accélérée et une phase de transformation en leucémie aiguë ou accutisation.

B-Epidémiologie :

- Fréquence : Représente 7 à 15% des leucémies de l'adulte, plus fréquente que la LLC, moins fréquente que les LA
- Incidence en Algérie : 0,53/100.000 habitants
- Age : peut se voir à tout âge, mais plus fréquente chez l'adulte jeune (20 à 50ans).
- Sexe : légère prédominance masculine sex ratio H/F = 1,2

C-Etiologie : inconnue mais existe des facteurs favorisants

- Radiations ionisantes
- Intoxication benzénique chronique (maladie professionnelle).

D-Physiopathologie :

Les gènes impliqués dans la LMC :

Gene ABL :

Il a été isolé par Abelson dans le génome du rétrovirus leucémogène murin aigu.
Chez l'homme il est localisé au niveau du chromosome 9 (q34.1).

Gene BCR :

Il a été découvert en clonant une région appelée M-BCR (major break point cluster région) située sur le chromosome 22.

Gene hybride BCR/ABL :

Le gène composite BCR/ABL est la conséquence moléculaire de la translocation entre les chromosomes 9 et 22.

L'anomalie cytogénétique :

Le chromosome Ph1 (caractéristique de la LMC), est le résultat d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 t(9,22).
Les points de cassure se situent au niveau des gènes ABL du chromosome 9 et BCR du chromosome 22. La partie centromérique 5' de BCR est mise en continuité avec la partie C terminale 3' du proto-oncogène ABL.
Le gène BCR/ABL résultant de cette fusion code, par l'intermédiaire d'un ARNm nouveau pour une protéine anormale de 210 kDa, ayant une activité **tyrosine kinase**.

1 LMC

Dr Ouanes

Les conséquences cellulaires :

Au niveau cellulaire BCR/ABL a les conséquences suivantes :

- Indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance (IL3 et GM-CSF) et EPO.
- Défaut de l'adhésion des cellules souches hématopoïétiques de LMC au stroma médullaire.
- Inhibition de l'apoptose.

Physiopathologie des symptômes :

La LMC résulte d'une prolifération monoclonale de la cellule souche anormale. Le chromosome ph1 est retrouvé dans toutes les cellules myéloïdes et dans les lymphocytes B et T. Cette prolifération siège dans la moelle osseuse, la rate et envahit le sang avec conservation de la maturation qui est proche de la normale, expliquant les principaux signes de la maladie.

- Splénomégalie
- Hyperleucocytose avec polynucléose et myélémie

A noter que les PNN conservent leurs fonctions.

II- SIGNES CLINIQUES :

A-Circonstances de découverte (CDD) :

- Découverte fortuite d'une hyperleucocytose
- Examen de médecine du travail.
- Les signes d'appel les plus fréquents : une pesanteur de l'hypochondre gauche (SPMG), asthénie, amaigrissement.
- Plus rarement révélée par une complication (priapisme, crise de goutte, infarctus splénique, hémorragie muqueuse).

B-Examen clinique :

1-La splénomégalie : signe majeur+++

- Souvent isolée, de consistance ferme, indolore, à surface régulière.
- Elle est d'apparition récente, de volume progressivement croissant.
- NB : Les formes sans splénomégalie sont de plus en plus diagnostiquées. (Diagnostic précoce avant apparition de splénomégalie).

2- Les autres signes :

- L'hépatomégalie (HPM) peut être associée (50%)
- Douleurs osseuses sternales surtout provoquées
- Parfois hémorragies muqueuses.
- Il n' ya pas d'adénopathies (ADP) +++

III-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A-Hémogramme : c'est l'examen clé du diagnostic +++

1-L'hyperleucocytose : constante, dépasse 50.000/mm3, souvent supérieure à 100.000/mm3.

Le frottis sanguin ressemble à un frottis de moelle et montre

- Une forte proportion de PNN
- Myélémie > 20% : passage dans le sang de cellules immatures de la lignée granuleuse, qui sont principalement des myélocytes et métamyélocytes. Les promyélocytes ne dépassent pas 10%, les myéloblastes ne dépassent pas 5%.
- Une hyper éosinophilie et basophilie sont fréquentes.

2- L'Anémie : est inconstante, quand elle existe elle est modérée (Hb : 11 à 13g/dl), Hb <10g/dl dans 15% des cas, normocytaire normochrome.

3-Les plaquettes : Le nombre des plq est le plus souvent normal ou élevé (50% des cas), exceptionnellement diminué. La fonction des plaquettes est perturbée, c'est la thrombopathie acquise expliquant la tendance aux hémorragies.

B- Myélogramme : Indispensable +++

Il détermine la phase de la maladie et permet la réalisation du caryotype.

Le frottis est très riche, la lignée granulaire représente de 80 à 90% des cellules médullaires.

Les myélocytes, métamyélocytes et PNN sont les éléments dominants dans la moelle.

Les promyélocytes, myéloblastes et blastes représentent moins de 10%. Une composante éosinophile et basophile est observée.

Les mégacaryocytes sont nombreux et parfois dystrophiques.

C-La biopsie médullaire : inutile.

D-Le caryotype : C'est l'examen essentiel +++

Il permet de confirmer le diagnostic. Il montre dans 95% des cas la translocation réciproque t (9,22) ; (q34.1, q11.2) Cette anomalie est retrouvée dans les granuleux, les érythroblastes, les monocytes, les mégacaryocytes ainsi que les lymphocytes B et T provenant de la moelle. Le caryotype permet aussi de retrouver d'éventuelles anomalies additionnelles.

E-La biologie moléculaire :

1-_La PCR (Polymérase Chain Reaction) Quantitative : Elle peut se faire sur sang périphérique ou sur moelle. Elle est indispensable avant tout traitement de par sa valeur pronostique, car elle permet la détection de transcrits rares autres que b2a2 et b3a2.

2-_La FISH (Hybridation In Situ Fluorescente) : Elle n'est pas systématique indiquée uniquement si :

- Le caryotype ne met pas en évidence le chromosome Ph1, alors que la clinique est évocatrice de LMC.
- Il existe un chromosome Ph1 masqué (caryotype normal et PCR pour BCR/ABL positive.
- Il n'y a pas de mitoses au caryotype médullaire.

F-Les autres examens :

L'acide urique est augmenté dans le sang et dans les urines, source de complications possibles à prévenir par les mesures d'hydratation alcaline. Le taux de la lacticodéshydrogénase (LDH) peut être élevé, de même que la vitamine B12.

3/4 LMC

Dr Ouanes

A signaler enfin, les fausses hypoglycémies et hyperkaliémies, artéfacts habituels liés à l'hyperleucocytose.

IV-EVOLUTION:

En l'absence de traitement l'évolution est mortelle en 2 à 3 ans. La maladie comporte trois phases :

1. Phase Chronique : Déjà vue.

2. Phase d'Accélération : Elle correspond à la transition entre la phase chronique et l'accutisation, elle n'est pas obligatoire. Elle survient en moyenne après 3 ans, et dure entre 12 et 18 mois. Les critères de cette phase sont :

- La réapparition ou la majoration des signes cliniques (asthénie, anorexie, SPMG, douleurs osseuses. L'augmentation de l'hyperleucocytose, avec augmentation de la basophilie et des promyélocytes et blastes.
- La résistance au traitement.
- Les critères des recommandations européennes Leukemia.net sont :
- Blastes dans le sang ou la moelle entre 15 et 29%.
- Blastes + promyélocytes dans le sang ou la moelle > 30% avec blastes < 30%.
- Basophiles sanguins ≥ 20%.
- Thrombopénie persistante < 100 000 non liée au traitement.

Le patient est en phase chronique s'il n'y a aucun critère.

3. Phase d'Accutisation ou Blastique : Elle survient après un délai médian de 4 ans. Elle se manifeste par la majoration des signes cliniques de la phase d'accélération (altération de l'état général, SPMG, pâleur, syndrome hémorragique). Apparition d'un syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, douleurs osseuses).

Deux tiers des accutisations sont de type myéloblastiques (dont 5% d'erythroleucémies), et un tiers de type lymphoblastiques (le plus souvent de type B précoce). La rémission complète après accutisation est très difficile à obtenir malgré des chimiothérapies lourdes.

Les critères de la crise blastique sont :

- Blastes sanguins ou médullaires > 30%.
- Localisations extra médullaires.

V-COMPLICATIONS DE LA PHASE CHRONIQUE :

Ces complications peuvent êtres révélatrices de la maladie.

A-Les hémorragies : dues à la thrombopathie

- Ecchymoses, épistaxis, gingivorragies.
- Hématomes aux points d'injection => proscrire les injections IM +++.

B-Les complications spléniques : A rechercher devant toute douleur de l'hypochondre gauche par échographie ou TDM.

- Infarctus splénique
- Hématome sous capsulaire
- Rupture de la rate.

C-Les complications thrombotiques : dues à l'hyperleucocytose

- Priapisme
- Thromboses veineuses

D-Les complications de l'hyper uricémie :

- Crise de goutte

Dr Ouanes

- Lithiase urinaire => crise de colique nephretique

VI-DIAGNOSTIC :

A-Diagnostic positif :

Facile dans la forme typique :

- SPMG récente chez un adulte jeune
- Hyperleucocytose > 100.000/mm3 avec myélémie > 20%

Parfois difficile dans les formes atypiques : GB < 50.000, myélémie < 20%, SPMG absente. Intérêt des autres examens : caryotype et biologie moléculaire.

B-Diagnostic différentiel :

1-Cliniquement la SPMG :

- Hypertension portale (HTP) : circulation veineuse collatérale abdominale, hémorragie digestive, pancytopénie à l'hémogramme.
- Kyste hydatique de la rate : sérologie de l'hydatidose
- Hémangiome, lymphome...
- Splénomégalie myéloïde (SM) : autre syndrome myéloprolifératif, ici intérêt de la biopsie médullaire qui montrera une myélosclérose.

2-Biologiquement : autres causes de myélémie

- Infections bactériennes : septicémies, pneumonies, suppurations profondes
- Phase de régénération médullaire => réaction leucémoide.

VII- LES SCORES PRONOSTIQUES :

Les données de l'examen clinique, et des examens complémentaires permettent de calculer un certain nombre de scores pronostiques. Le score de HASFORD discrimine mieux les patients traités par l'interféron, tandis que le score de SOKAL est meilleur en cas de traitement par Imatinib. En cas d'indication de l'allogreffe de cellules souches, c'est le score de GRATWOHL qui sera utilisé.

Le score pronostique de Sokal reste le plus utilisé. quatre facteurs pronostiques indépendants font partie de ce score:

- l'âge,
- la taille de la rate,
- le pourcentage de blastes sanguins,
- la numération plaquettaire.

VIII-TRAITEMENT :

A-Le but : Le traitement vise à obtenir une rémission hématologique complète et si possible l'éradication des cellules Ph1 positives. Les définitions des réponses ont été codifiées et doivent êtres utilisées.

-Obtenir la rémission hématologique complète :

-Disparition de la SPMG

-Normalisation de l'hémogramme

-GB<10 000 avec absence de myélémie et basophiles <5%

-Plaquettes <450 000/mm3

Dr Ouanes

-Obtenir la rémission cytogénétique : Complete : absence de chromosome Ph1 = RCyC
-Obtenir la rémission moléculaire : Complete : transcrit indétectable RMC
-Obtenir la guérison de la maladie.

B-Les armes ou moyens :

1-Traitement symptomatique : +++

Mesures générales :

- Hospitalisation en cas d'hyperleucocytose importante et symptomatique.
- Proscrire les injections IM et l'aspirine.

Cytaphérèses : En urgence en cas de leucostase ou de priapisme.

Traitement et prévention des troubles métaboliques : Doit précéder le traitement spécifique+++

- Boissons abondantes et alcalines (eau minérale gazeuse)
- Hypouricémiant, Allopurinol (Zyloric) : cp à 100mg et 300mg à la dose de 5 à 10mg/kg/jour.
- Correction des troubles hydro électrolytiques.

2-Traitement spécifique :

Chimiothérapie conventionnelle :

La chimiothérapie par Busulfan (MISULBAN) ou Hydroxyurée (HYDREA) est restée longtemps le seul traitement de référence de la LMC.
Ces deux médicaments ont montré leur efficacité pour entrainer des rémissions hématologiques complètes.
L'HYDREA est utilisé préférentiellement en raison de sa toxicité moindre et de sa meilleure maniabilité, voire une meilleure efficacité.

Interféron alfa :

C'est en 1983 que TALPAZ montre l'efficacité de l'interféron alfa. Cette molécule permet non seulement des rémissions hématologiques complètes, mais aussi des réponses cytogénétiques.

Allogreffe : La recherche d'un donneur HLA compatible dans la fratrie doit être systématique, surtout chez les sujets de moins de 50 ans.
Avant l'ère de L'Imatinib, une allogreffe était systématiquement proposée dans la première année à tout patient atteint de LMC. Cependant de nombreux échecs ont été constatés, en raison de la mortalité importante liée soit à la greffe elle-même (non prise de la greffe, réaction du greffon contre l'hôte), soit aux complications infectieuses dans les six premiers mois.
Depuis les premiers résultats du traitement par Imatinib, le nombre d'allogreffes pour LMC a nettement diminué.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) : C'est au début des années 2000 que le traitement de la LMC s'est enrichi par l'apparition de nouvelles molécules, qui sont les inhibiteurs de la tyrosine kinase dont les premiers résultats ont complètement bouleversé la prise en charge des patients nouvellement diagnostiqués.

Les ITK inhibent spécifiquement la prolifération des cellules exprimant la protéine BCR/ABL.
L'IMATINIB : ITK de première génération, cp à 100 et 400mg
DASATINIB : ITK de deuxième génération. > 300 fois plus actif que l'Imatinib in vitro.
LINOLITINIB : ITK de deuxième génération. 20 à 50 fois plus actif que l'Imatinib in vitro.

C-Indications :

Phase chronique :

IMATINIB : A la dose de 400mg/jour, au milieu du principal repas avec un grand verre d'eau. Il est recommandé de ne prendre ni jus de fruit, ni soda ou cola lors de la prise d'Imatinib.

DASATINIB :

- En cas d'intolérance à l'Imatinib,
- En cas de résistance à l'Imatinib avec absence de la mutation T315I.

HYDROXYUREE : Indiqué chez le sujet âgé en cas d'espérance de vie limitée, liée à l'existence de tares viscérales graves.

INTERFERON : Chez la femme enceinte, chez l'homme en cas de désir de procréation.

ALLOGREFFE DE CSH : **En première intention :** Chez les sujets de moins de 20 ans avec un score de Gratwohl à 0 ou 1.

Phase d'accélération : Imatinib : 600mg/jour

Phase d'accutisation : Imatinib : 600 à 800mg/jour associé à la chimiothérapie, en fonction du type cytologique.

IX-CONCLUSION : La LMC est une hémopathie de pronostic grave, dont le diagnostic se fait de plus en plus précocement (à un moment ou il ya peu de symptômes).L'approche thérapeutique ne cesse de changer. Au début des années 80, la guérison a pu être obtenue avec l'allogreffe. Ce traitement, le seul curatif est devenu la référence, mais réservé aux patients jeunes avec un donneur HLA compatible.

Un peu plus tard, possibilité d'obtenir la négativation du clone Ph1 grâce à l'Interféron. Mais le véritable progrès est apporté dans les années 2000, grâce à l'avènement des thérapeutiques ciblées, que sont les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), de première et de deuxième génération qui ont complètement bouleversé la stratégie thérapeutique de la LMC.

De ce fait l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, a vu ses indications se restreindre considérablement.

7 LMC

Dr Ouanes